

健康手帳

癌治療100年の進展 —アミノプテリンから分子標的治療薬へ—

◆ 心身健康センター所長 廣瀬政雄



癌は日本人の死因の第一位を占めており、近年では年間35万人を超える人々が亡くなっています。癌の原因は遺伝的な面に加えて、生活習慣による遺伝子異常の蓄積が深くかかわっています。長寿化によって癌を発病する人が増加していることがその裏付けとなっています。今回は、抗癌剤による治療が最も効果をあげた白血病と巧妙な増殖機構を解明するきっかけとなった乳癌に対する治療の進展の100年の歴史を振り返ってみましょう。

疾病の人類史において癌の発生が目立つようになったのは1900年代のことで、この頃、人類の寿命が延びはじめました。癌の治療に関して、わが国では1804年に華岡青洲が乳癌摘出術に際して、初の全身麻酔を成功させました。アメリカでは1890年にハルステッドが乳癌の根治手術に挑みました。1950年代には周辺の骨や筋肉まで切除してしまうような超拡大根治術にまで突き進みましたが、癌細胞の増殖メカニズムや転移のしくみが理解されていなかったため、治るか治らないかの違いの理由は明らかではありませんでした。

抗癌剤の開発は、第一次世界大戦時にドイツで化学物質の大研究が行われたことが契機となりました。アミノプテリンという薬物が白血病細胞を減少させるという初めての発見があったのは1947年のことでした。これに続いて、1950年代に多くの抗癌剤が発見されました。薬剤を組み合わせた併用療法も開発されました。放射線の利用では、1895年にレントゲンによってX線が発見され、続いて1898年にキューリー夫妻がラジウムを発見し、まもなく放射線治療に応用されました。

これらの成果を総合的に用いる集学治療の展開により、1970年代に小児白血病の治療成績が顕著に向上しました。幹細胞移植治療も強力な補助療法となりました。その後、肺癌などの固形腫瘍にも抗癌剤の併用療法が行われるようになり、外科手術の前後に抗癌剤を組み合わせるアジュバント療法が開発されました。

一方、1920年に睾丸を除去された犬の前立腺が縮小することが観察されました。これは男性の生殖器官が睾丸由来の男性ホルモンに依存することを示唆する結果と考えられました。また、1929年に女性の尿から女性ホルモ

ンが精製されたことを契機として、女性ホルモンまたは類似物質の研究が熱心に行われました。乳癌は女性ホルモンに依存する乳腺細胞に生じる癌であることから、女性ホルモンの働きを阻害する物質なら乳癌を縮小させるのではないかと期待されました。このうちタモキシフェンという物質が女性ホルモン受容体にすっぽりはまる構造をしており、女性ホルモン受容体が発現しているものでは期待通りに腫瘍の縮小が認められました。しかし、この研究を通じて、全く抗腫瘍効果がみられない非常に悪性度の高い症例があることがわかりました。

この悪性度の高い乳癌細胞を調べたところ、成長調節遺伝子（HER、ヒトEGF受容体）類似の癌遺伝子（Her-2）が過剰に発現していることが明らかになって、1990年にこれを特異的に抑制する抗体（薬剤名はハーセプチン）が開発されました。このような特定の遺伝子の機能や分子・タンパク質の働きを阻害する薬剤は分子標的治療薬と呼ばれ、現在、多くの新薬が研究開発されています。

1970年代には、癌細胞の遺伝子の働きが研究されるようになり、癌細胞では受精後の初期胚に活動するほとんどの遺伝子が活性化していること、多くの癌遺伝子や癌抑制遺伝子が発見され癌遺伝子が連鎖的に機能していることが明らかになりました。癌細胞の活発な増殖能はこれらの遺伝子の働きに支えられているのですが、悪性度の高い癌では原発巣以外に広がりやすい（転移）仕組み、抗癌剤を細胞外に汲み出してしまうような仕組み、あるいは抗癌剤の働きを無効にする仕組みを持っているものもあります。このような薬剤耐性となった癌の治療は非常に困難です。

成人の癌細胞には10-20種類の癌遺伝子の活性化または癌抑制遺伝子の不活性化が存在することが明らかになっています。一方、小児癌の遺伝子異常は成人よりも少ないと考えられています。癌細胞の遺伝子変異は、先祖の細胞に起きたものが子孫に引き継がれることに加えて、新たに発生した変異が付加されているということも分かってきました。生活習慣の良し悪しは個人の健康のみならず未来の子孫の健康にも影響します。